

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/19, 47/18, 47/26	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/13866 (43) Date de publication internationale: 25 mars 1999 (25.03.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01956</p> <p>(22) Date de dépôt international: 14 septembre 1998 (14.09.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/11626 18 septembre 1997 (18.09.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): LABO- RATOIRE FRANCAIS DU FRACTIONNEMENT ET DES BIOTECHNOLOGIES [FR/FR]; Zone d'Activité de Courtaboeuf, 3, avenue des Tropiques, F-91940 Les Ulis (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BARDAT, Annie [FR/FR]; 3, allée des Diziaux, F-91470 Limours (FR). SCHMITTHAUESLER, Roland [FR/FR]; 10, rue Jacques Cartier, F-78180 Montigny le Bretonneux (FR).</p> <p>(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regim- beau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>
<p>(54) Title: FREEZE-DRIED PLACEBO PHARMACEUTICAL COMPOSITION DESIGNED TO IMITATE A MEDICINE, IN PARTICULAR BASED ON PROTEINS OR POLYPEPTIDES</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PLACEBO LYOPHILISABLE DESTINEE A IMITER UN MEDICAMENT, NOTAMMENT A BASE DE PROTEINES OU DE POLYPEPTIDES</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a freeze-dried pharmaceutical composition designed to imitate a medicine, in particular based on proteins or peptides, and capable of being used as placebo, characterised in that it comprises said medicine usual carrier, one or several sugar alcohol's in crystalline form and/or one or several amine acids in crystalline form, said composition having as osmolarity ranging between 250 and 650 milliosmoles after being restored in the form of solution. The invention can be used for injection or for percutaneous or ocular application.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne une composition pharmaceutique lyophilisée destinée à imiter un médicament, notamment à base de protéines ou de peptides, et pouvant servir de placebo, caractérisée en ce qu'elle comprend l'excipient habituel dudit médicament, un ou plusieurs sucres-alcools sous forme cristalline et/ou un ou plusieurs acides aminés sous forme cristalline, ladite composition présente une osmolarité comprise entre 250 et 650 milliosmoles après reconstitution sous forme de solution. Application aux formes injectables ou en application percutanée ou oculaire.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Bésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE PLACEBO LYOPHILISABLE
DESTINEE A IMITER UN MEDICAMENT, NOTAMMENT A BASE DE
PROTEINES OU DE POLYPEPTIDES

5 L'invention concerne le domaine pharmaceutique et médical et vise à proposer le simulacre d'un médicament sous sa forme galénique habituelle, mais ne contenant pas le principe actif.

L'invention s'applique tout particulièrement aux formes galéniques lyophilisées simulant des médicaments contenant des peptides ou des protéines obtenus par extraction, à partir de fluides biologiques animaux ou
10 humains, par recombinaison génétique, par synthèse ou modifiés par réactions chimiques dirigées ou par remodelage génomique ou par transgénie.

Ces leurres peuvent alors être utilisés pour des études cliniques contrôlées en double insu.

15 La mise sur le marché de médicaments est conditionnée par les résultats obtenus par ceux-ci dans le cadre d'études cliniques contrôlées, où l'expérimentateur se propose de mesurer les effets thérapeutiques des principes actifs à l'étude, par rapport à une substance-témoin ne contenant aucun principe actif appelée placebo. Par cet artifice, on évite l'influence de
20 facteurs incontrôlables, liés à la subjectivité des observations ou à l'état du patient. Dans ces études, il faut proposer un placebo dont l'aspect, la consistance, les caractères observables se rapprochent le plus possible du médicament réel. La fabrication de tels placebos pose de grandes difficultés lorsque la substance à étudier se présente sous la forme galénique d'un
25 lyophilisat et qu'elle contient des principes actifs de nature protéique ou polypeptidique.

En effet, les protéines ou polypeptides ont un caractère amphiphile et modifient la tension superficielle de l'eau, solvant habituel, ce qui conduit à la formation d'une couche de mousse lors de la reconstitution du médicament.

30 De plus, la structure macromoléculaire des protéines ou peptides donne au lyophilisat une tenue qui se visualise sous la forme d'un "gâteau" de substance sèche, plus ou moins épais, enfermé dans le flacon. Le placebo ne doit contenir aucun principe actif ; seuls les excipients habituels du

médicament à l'étude sont autorisés, accompagnés le cas échéant, d'une ou plusieurs autres substances inertes.

Jusqu'à présent, les difficultés étaient résolues en ajoutant une macromolécule inerte, type albumine humaine ou gélatine injectable. Les
5 risques potentiels évoqués récemment, lors de l'irruption de maladies neurodégénératives chez les bovins et dues à des agents transmissibles de nature encore inconnue, ont conduit à ne plus tolérer ces substances macromoléculaires inertes dans la fabrication de placebo afin de ne pas faire encourir un risque non évaluable au receveur du placebo.

10 Il n'y a donc pas, dans l'état actuel de la technique, de moyen de formuler un simulacre de médicament sans principe actif de nature protéique ou polypeptidique, ressemblant de façon indiscernable au produit contenant le principe actif.

Pour remédier à cette difficulté, on a trouvé que la consistance du
15 "gâteau" de lyophilisat de produit réel pouvait être imitée en lyophilisant une solution de ou des excipients habituels du produit (sucres, sels minéraux, acides aminés sous forme amorphe à l'état solide) en présence d'un acide aminé ou d'un saccharide facilement cristallisable, ajoutés en quantités telles que la composition de placebo reconstituée après lyophilisation demeure
20 compatible avec l'isotonie requise pour une injection parentérale, intramusculaire, sous-cutanée ou autre application (percutanée, oculaire).

L'invention concerne donc une composition pharmaceutique lyophilisée destinée à imiter un médicament, notamment à base de protéines ou de peptides, exempte du médicament, et pouvant servir de placebo,
25 caractérisée en ce qu'elle comprend l'excipient habituel dudit médicament, un ou plusieurs sucres-alcools sous forme cristalline et/ou un plusieurs acides aminés sous forme cristalline.

Généralement, l'excipient habituel du principe protéique ou polypeptidique est un sucre notamment choisi dans le groupe constitué par
30 les oligosaccharides, les disaccharides, les monosaccharides. Parmi les monosaccharides, on préfère le glucose ou le fructose seuls ou en mélange. Parmi les disaccharides, on préfère le saccharose, le maltose ou le lactose seuls ou en mélange.

L'excipient habituel peut aussi être un sel ou un mélange de sels alcalins ou alcalino-terreux (citrate, phosphate, glutamate, acétate de calcium ou sodium), un ou plusieurs acides aminés sous forme amorphe à l'état solide, l'ajout d'une quantité appropriée d'acides aminés cristallisables
5 rendant le mélange cristallin dans le produit lyophilisé selon l'invention. Dans le cas des médicaments placebos simulant des médicaments contenant des peptides ou des polypeptides, l'excipient ne doit comprendre ni peptide ni polypeptide.

La tenue du produit desséché peut être améliorée par des excipients
10 de masse moléculaire élevée : dextran, hydroxyéthylamidon, polyéthylène glycol, cyclodextrine qui sont facilement lyophilisables, mais qui nécessitent une addition de sels pour maintenir l'osmolarité dans des valeurs acceptables pour un usage parentéral (particulièrement lorsqu'il s'agit d'injecter un grand volume de l'ordre de 50 à 100ml).

15 De préférence, la composition présente une osmolarité comprise entre 250 et 650 milliosmoles après reconstitution sous forme de solution.

Un procédé de préparation consiste à mélanger les différents ingrédients en solution puis à lyophiliser la solution obtenue. Lors de la préparation de la solution, les sucres ou acides aminés sont « cristallisables »,
20 terme que l'on utilisera par la suite dans ce contexte. Le terme « cristallin » ou « sous forme cristalline » est réservé au produit fini lyophilisé.

Parmi les sucres-alcools cristallisables, on préfère le mannitol, le sorbitol ou un mélange de ceux-ci.

Parmi les amino acides cristallisables, on préfère la glycine l'alanine,
25 la valine, la leucine, la lysine, l'acide glutamique, l'acide aspartique, l'arginine, l'histidine. Ces sucres-alcools ou amino acides cristallisent facilement lors de la congélation de la solution de départ permettant de conduire à la composition lyophilisée.

De plus, selon un mode de réalisation préféré de l'invention, la
30 présence de tensioactif non ionique compatible avec l'usage parentéral, en faible quantité, donne au placebo reconstitué une tenue de mousse comparable à celle du produit réel.

Parmi les agents tensioactifs non ioniques, on cite le polysorbate, de l'octoxynol, des alcools polyoxyéthyléniques ou des esters polyoxyléthyléniques d'acides gras. On cite notamment le Tween® 80.

5 Enfin, pour simuler l'aspect colloïdal de la solution réelle de protéines, il a été trouvé que l'addition contrôlée d'une huile métabolisable, pharmaceutiquement acceptable, ou d'un composé hydrolipidique émulsionné en faibles quantités donnait un effet Tyndall comparable à celui du produit réel.

10 On appelle Effet Tyndall, la diffusion de la lumière blanche dans la solution de macromolécules due à l'interaction lumière/protéines donnant l'aspect "colloïdal" à ce type de solution, reflet de sa polydispersité. Parmi les huiles pharmaceutiquement acceptables, on cite l'huile d'olive, de maïs, de tournesol, de soja, de ricin, de squalène ou d'alphatocophérol. Ces huiles sont compatibles avec la voie parentérale.

15 Une émulsion typique de lipides injectables pour administration parentérale peut également être utilisée (Intralipid®).

20 Certaines protéines à forte concentration possèdent une couleur légèrement jaune à brun. Les placebos obtenus selon l'invention, peuvent simuler cette couleur par addition de colorants pharmaceutiquement acceptables ou par addition de mixtures particulières obtenues par la réaction de Maillard entre un sucre réducteur et un acide aminé. Selon le sucre et l'acide aminé choisis, les nuances vont du jaune clair au brun foncé.

25 Les compositions ci-après sont données à partir du procédé de préparation en solution (étape qui sera suivie de la lyophilisation). Les proportions de la composition séchée peuvent être facilement déduites à partir des solutions.

Selon un mode de réalisation préféré, la composition est caractérisée en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue à partir d'une solution de départ comprenant en pourcentage poids :

- 30
- excipient habituel 0,1 à 50% (P/V)
 - acide aminé ou sucre cristallisable 0,1 à 20% (P/V)
 - tensioactif 10 à 200 ppm

- huile métabolisable ou composé hydrolipidique émulsionné et pigment (quantité suffisante pour avoir l'aspect du médicament)

Avantageusement, la solution comprend en pourcentage poids:

- excipient habituel, inférieur ou égal à 5% (P/V)
- 5 - acide aminé ou sucre cristallisable 1 à 5% (P/V)
- tensioactif 50 à 100 ppm
- huile métabolisable ou composé hydrolipidique émulsionné et pigment (quantité suffisante pour avoir l'aspect du médicament)

10 La composition lyophilisée est particulièrement adaptée pour se présenter sous forme injectable, après reconstitution ou pour application percutanée ou oculaire après reconstitution.

Un autre aspect de l'invention est la possibilité de formuler un mélange saccharide/excipient/acides aminés ou sucres-alcools de telle façon que le placebo puisse être produit selon un cycle de lyophilisation court, qui
15 ne nuit pas à l'aspect final du produit desséché.

Un procédé de préparation d'une telle composition lyophilisée consiste à ajouter, dans les proportions souhaitées, les différents ingrédients, en solution, puis à soumettre la solution à un cycle de congélation-lyophilisation. Les exemples suivants aideront à la compréhension détaillée
20 de l'invention, tout en ne limitant pas son champ d'application à la seule description des applications réalisées.

Exemple 1

On réalise une solution contenant 50 g/l de saccharose et 30 g/l de mannitol. On ajoute 35 mg/l de Tween® 80. Après répartition par 10 ml sur
25 une hauteur de 2 cm par flacon, la solution est congelée et lyophilisée pendant 48 heures.

Le placebo desséché ressemble au produit thérapeutique et se reconstitue par addition d'eau pour préparation injectable avec formation de mousse. Le placebo reconstitué présente une osmolarité de 340
30 milliosmoles.

Exemple 2

On réalise une solution contenant 10 g/l de saccharose et 25 g/l de glycine. On ajoute 25 mg/l de Tween® 80. Après répartition par 10 ml sur une hauteur de 2 cm par flacon, la solution est congelée et lyophilisée pendant 48 heures.

5

Le placebo desséché ressemble au produit thérapeutique et se reconstitue par addition d'eau pour préparation injectable avec formation de mousse. Le placebo reconstitué présente une osmolarité de 354 milliosmoles.

10

Exemple 3

On réalise une solution contenant 50 g/l de saccharose et 50 g/l de mannitol. On ajoute 60 mg/l de Tween® 80 et 0,065 ml/l d'Intralipid® à 10%. Après répartition par 180 ml sur une hauteur de 4,5 cm, la solution est congelée et lyophilisée pendant 90 heures.

15

Le placebo desséché ressemble au produit thérapeutique et se reconstitue par addition d'eau pour préparation injectable avec formation de mousse. La solution présente un aspect colloïdal. Le placebo reconstitué présente une osmolarité de 465 milliosmoles.

20

Exemple 4

On réalise une solution contenant 10 mM de trisodium citrate et 50 g/l de mannitol. On ajoute 35 mg/l de Tween® 80. Après répartition par 10 ml sur une hauteur de 1 cm, la solution est congelée et lyophilisée pendant 35 heures.

25

Le placebo desséché ressemble au produit thérapeutique et se reconstitue par addition d'eau pour préparation injectable avec formation de mousse. Le placebo reconstitué présente une osmolarité de 334 milliosmoles.

30

Exemple 5

On réalise une solution contenant 44 g/l de saccharose, 35 g/l de mannitol, 1,75 g/l de chlorure de sodium et 0,05 g/l de Tween® 80. Après

répartition par 180 ml sur une hauteur de 4,5 cm, la solution est congelée et lyophilisée en 100 heures.

- 5 Le placebo desséché ressemble au produit thérapeutique et se reconstitue par addition d'eau pour préparation injectable avec formation de mousse. Le placebo reconstitué présente une osmolarité de 407 milliosmoles.

Exemple comparatif

- 10 10 ml d'une solution de saccharose à 10% sont lyophilisés sur une épaisseur de 2 cm dans les conditions suivantes :

T° congélation: - 50°C

T°dessiccation primaire : - 38°C dans le produit

T°dessiccation secondaire : + 40°C

Durée du cycle : 180 heures

- 15 A la fin d'un tel cycle, le seul composé se retrouve sous forme d'un "gâteau". Le placebo reconstitué présente une osmolarité de 314 milliosmoles. Cependant on notera que la durée du cycle est de 180 heures, ce qui constitue une durée rédhibitoire pour toute application industrielle.

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique lyophilisée destinée à imiter un médicament, notamment à base de protéines ou de peptides, exempte du médicament et pouvant servir de placebo, caractérisée en ce qu'elle
5 comprend l'excipient habituel dudit médicament, un ou plusieurs sucres-alcools sous forme cristalline et/ou un ou plusieurs acides aminés sous forme cristalline.
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient est choisi dans le groupe constitué par les
10 oligosaccharides, les disaccharides, les monosaccharides.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 2, caractérisée en ce que le monosaccharide est du glucose ou du fructose ou un mélange de ces monosaccharides.
4. Composition pharmaceutique selon la revendication 2,
15 caractérisée en ce que le disaccharide est du saccharose, du maltose ou du lactose ou un mélange de ces disaccharides.
5. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient est choisi parmi les sels.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, caractérisé
20 en ce que les sels sont choisis parmi les citrates, les phosphates, les glutamates, les acétates.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'excipient habituel est choisi parmi les acides aminés qui se présentent à l'état solide sous forme amorphe.
- 25 8. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que le sucre-alcool est du mannitol ou du sorbitol ou un mélange de ces sucres-alcools.
9. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'acide-amino est la glycine, l'alanine, la valine, la
30 leucine, la lysine, l'acide glutamique, l'acide aspartique, l'arginine, l'histidine ou un mélange de deux ou plusieurs des acides aminés cités.

10. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient un agent tensioactif non ionique.

5 11. Composition pharmaceutique selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'agent tensioactif non ionique est du polysorbate, de l'octoxynol, des alcools polyoxyéthyléniques ou des esters polyoxyléthyléniques d'acides gras.

10 12. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle présente un aspect colloïdal et comprend une huile métabolisable pharmaceutiquement acceptable telle que l'huile d'olive, de maïs, de tournesol, de soja, de ricin, de squalène ou d'alphatocophérol.

15 13. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 11, caractérisée en ce qu'elle présente un aspect colloïdal et comprend une composition émulsionnée de lipides.

14. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que la couleur est ajustée par addition d'un colorant autorisé ou d'un produit de réaction de Maillard allant du jaune au brun foncé.

20 15. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que ladite composition présente une osmolarité comprise entre 250 et 650 milliosmoles après reconstitution sous forme de solution.

25 16. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est susceptible d'être obtenue à partir d'une solution de départ comprenant en pourcentage poids :

- excipient habituel 0,1 à 50% (P/V)
- acide aminé ou sucre cristallisable 0,1 à 20% (P/V)
- tensio-actif 10 à 200 ppm
- 30 · huile métabolisable ou composé hydrolipidique émulsionné et pigment (quantité suffisante pour avoir l'aspect du médicament).

17. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme injectable.

18. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 16, caractérisée en ce qu'elle est sous la forme d'une application percutanée ou oculaire.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 98/01956		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/19 A61K47/18 A61K47/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 211 257 A (ABBOTT LABORATORIES) 25 February 1987 see page 16 - page 17; example 2 ---	1-4, 9, 12, 13, 15, 17
X	EP 0 682 944 A (SANOFI) 22 November 1995 see page 2, line 1 - page 3, line 54 see page 10, line 12 - page 11, line 28 ---	1, 5-9, 15
A	EP 0 084 705 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 3 August 1983 see page 11, line 15 - line 20 see page 13 - page 14; example 1B --- <div style="text-align: right;">-/--</div>	
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">17 December 1998</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">28/12/1998</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Benz, K</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01956

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>DATABASE WPI Week 7625 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 76-46915x XP002065798 & JP 51 051511 A (TATSUHARA), 7 May 1976 see abstract</p>	2-4
T	<p>FR 2 751 177 A (MORELLE ET AL.) 23 January 1998 see page 1, line 1 - line 43</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In International Application No

PCT/FR 98/01956

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 211257	A	25-02-1987	AU 6021586 A	05-02-1987
			CA 1273574 A	04-09-1990
			DK 359686 A	30-01-1987
			GR 861460 A	07-10-1986
			JP 62029513 A	07-02-1987
EP 682944	A	22-11-1995	FR 2719479 A	10-11-1995
			AU 694763 B	30-07-1998
			AU 1777495 A	16-11-1995
			CA 2148537 A	05-11-1995
			CN 1116522 A	14-02-1996
			CZ 9501081 A	14-02-1996
			FI 952119 A	05-11-1995
			HU 72325 A	29-04-1996
			JP 8053361 A	27-02-1996
			NO 951724 A	06-11-1995
			NZ 272045 A	27-02-1996
			PL 308416 A	13-11-1995
			US 5763409 A	09-06-1998
EP 84705	A	03-08-1983	AR 229377 A	29-07-1983
			AT 24964 T	15-01-1987
			AU 554431 B	21-08-1986
			AU 9086982 A	16-06-1983
			BR 8207187 A	11-10-1983
			CA 1195250 A	15-10-1985
			DK 551082 A,B,	12-06-1983
			GB 2114440 A,B	24-08-1983
			GR 77846 A	25-09-1984
			IE 53537 B	07-12-1988
			JP 1766486 C	11-06-1993
			JP 4057643 B	14-09-1992
			JP 58113124 A	05-07-1983
			MX 168190 B	10-05-1993
			PT 75970 B	27-02-1985
			US 4754597 A	05-07-1988
			ZA 8208739 A	25-07-1984
FR 2751177	A	23-01-1998	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde internationale No
PCT/FR 98/01956

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61K9/19 A61K47/18 A61K47/26		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	EP 0 211 257 A (ABBOTT LABORATORIES) 25 février 1987 voir page 16 - page 17; exemple 2 ---	1-4, 9, 12, 13, 15, 17
X	EP 0 682 944 A (SANOFI) 22 novembre 1995 voir page 2, ligne 1 - page 3, ligne 54 voir page 10, ligne 12 - page 11, ligne 28 ---	1, 5-9, 15
A	EP 0 084 705 A (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) 3 août 1983 voir page 11, ligne 15 - ligne 20 voir page 13 - page 14; exemple 1B --- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents		
<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "&" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 17 décembre 1998		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 28/12/1998
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Benz, K

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C nde internationale No
PCT/FR 98/01956

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>DATABASE WPI Week 7625 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 76-46915x XP002065798 & JP 51 051511 A (TATSUHARA), 7 mai 1976 voir abrégé</p>	2-4
T	<p>FR 2 751 177 A (MORELLE ET AL.) 23 janvier 1998 voir page 1, ligne 1 - ligne 43</p>	1-18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Office International No

PCT/FR 98/01956

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 211257 A	25-02-1987	AU 6021586 A	05-02-1987
		CA 1273574 A	04-09-1990
		DK 359686 A	30-01-1987
		GR 861460 A	07-10-1986
		JP 62029513 A	07-02-1987
EP 682944 A	22-11-1995	FR 2719479 A	10-11-1995
		AU 694763 B	30-07-1998
		AU 1777495 A	16-11-1995
		CA 2148537 A	05-11-1995
		CN 1116522 A	14-02-1996
		CZ 9501081 A	14-02-1996
		FI 952119 A	05-11-1995
		HU 72325 A	29-04-1996
		JP 8053361 A	27-02-1996
		NO 951724 A	06-11-1995
		NZ 272045 A	27-02-1996
		PL 308416 A	13-11-1995
		US 5763409 A	09-06-1998
EP 84705 A	03-08-1983	AR 229377 A	29-07-1983
		AT 24964 T	15-01-1987
		AU 554431 B	21-08-1986
		AU 9086982 A	16-06-1983
		BR 8207187 A	11-10-1983
		CA 1195250 A	15-10-1985
		DK 551082 A, B,	12-06-1983
		GB 2114440 A, B	24-08-1983
		GR 77846 A	25-09-1984
		IE 53537 B	07-12-1988
		JP 1766486 C	11-06-1993
		JP 4057643 B	14-09-1992
		JP 58113124 A	05-07-1983
		MX 168190 B	10-05-1993
		PT 75970 B	27-02-1985
		US 4754597 A	05-07-1988
		ZA 8208739 A	25-07-1984
FR 2751177 A	23-01-1998	AUCUN	